

Thérapie biologique ciblant le TGF- β pour l'oncologie, les maladies cardiovasculaires et certaines indications en néphrologie

RÉSUMÉ

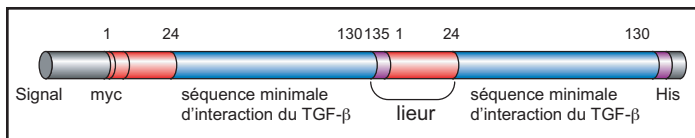
La superfamille du TGF- β est l'un des groupes les plus complexes de cytokines ayant des effets étendus sur de nombreux aspects de la croissance et du développement. Il a été établi que la signalisation TGF- β contrôlait diverses réponses cellulaires et jouait donc un rôle dans certaines maladies comme le cancer, les néphropathies et les maladies cardiovasculaires. La voie de signalisation TGF- β activée constitue une nouvelle cible intéressante et jamais exploitée pour le traitement de ces maladies. La technologie consiste en un piège à ligands multivalent à chaîne simple qui peut offrir l'affinité et la spécificité d'un anticorps monoclonal, alliées à la taille et à la facilité d'utilisation d'une petite molécule. Cette technologie pourrait être développée en une plate-forme technologique pour tous les facteurs de croissance qui jouent un rôle dans une gamme de maladies. Un piège à ligands TGF- β a été mis au point et peut être utilisé dans certaines affections telles que le cancer du sein, le cancer de la prostate et le glioblastome.

APPLICATIONS

- Une approche ciblée pour inhiber le TGF- β , qui joue un rôle dans certaines maladies, dont le cancer du sein, le cancer de la prostate, le glioblastome, la fibrose rénale et les maladies cardiovasculaires.
- Une thérapie à utiliser en combinaison avec d'autres thérapies pour réduire la formation de métastases dans divers types de cancer, dont le cancer du sein, le cancer de la prostate et le glioblastome.
- La mise au point d'une plate-forme technologique pour produire des récepteurs-pièges solubles multivalents à chaîne unique pour divers facteurs de croissance jouant un rôle dans différentes maladies.

CONCEPT

Des récepteurs antagonistes qui se lient aux ligands et les séquestrent sont actuellement mis à l'essai avec divers cancers en tant que méthode pour contrôler leur voie de signalisation respective. Les antagonistes les plus courants sont les anticorps monoclonaux, mais en raison de leur grande taille moléculaire, ils sont moins capables d'accéder aux ligands exprimés au sein des tumeurs et des tissus cibles. De plus, la mise au point des anticorps monoclonaux est coûteuse, et ceux-ci provoquent souvent des réactions indésirables. Des pièges à ligands utilisant l'ectodomaine d'un récepteur constituent donc une solution de rechange aux thérapies moléculaires ciblées. Toutefois, ces pièges



CONTACTS

Yves Quenneville

Tél. : (514) 496-8507

Agent de développement des affaires

Courriel : yves.quenneville@cnrc-nrc.gc.ca

Daniel Desmarteaux

Tél. : (514) 496-5300

Agent de développement des affaires

Courriel : daniel.desmarteaux@cnrc-nrc.gc.ca

D^{re} Maureen O'Connor-McCourt

Tél. : (514) 496-6382

Chef de groupe, Récepteurs, signalisation et protéomique

Courriel : maureen.o'connor@cnrc-nrc.gc.ca

sont généralement dimérisés par le biais d'un domaine Fc d'IgG ou d'une superhélice. Les deux approches présentent des limites liées respectivement à leur taille et à leur puissance. Le récepteur-piège soluble multivalent à chaîne unique vise à contrer ces problèmes; il est puissant, diffusible, moins toxique et peu coûteux à produire. En outre, comme il s'agit d'une protéine à chaîne unique, il peut être conçu plus facilement, ce qui se traduit par une diminution des coûts et des délais de développement. Il n'existe actuellement sur le marché aucun inhibiteur de la transduction du signal TGF- β . Vu le rôle du TGF- β dans la formation de métastases, le piège à ligands sera probablement utilisé en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques. Le piège à ligands multivalent à chaîne unique est un antagoniste du TGF- β qui neutralise le ligand et l'empêche de se lier à son récepteur, ce qui désactive sa voie de signalisation.

CARACTÉRISTIQUES ET AVANTAGES

Nombreuses indications possibles

La voie de signalisation TGF- β a été associée à certaines maladies, dont le cancer, les néphropathies et les maladies cardiovasculaires. Elle joue un rôle dans la formation de métastases dans le cancer du sein, le cancer de la prostate et le glioblastome.

Cible validée

Le TGF- β est surproduit dans tous les types de cancer humain et favorise l'envahissement par les cellules tumorales et la formation de métastases. De plus, le TGF- β supprime la surveillance immunitaire de la tumeur en développement. Les approches actuelles visent donc à mettre au point un médicament dont le mécanisme d'action consiste à cibler la voie de signalisation TGF- β .

Technologie améliorée

La technologie comporte deux avantages principaux par rapport aux technologies actuelles qui sont similaires ou ont des modes d'action similaires : 1) la masse moléculaire est plus faible, ce qui réduit les problèmes de diffusion au niveau du siège des tumeurs; 2) comparativement aux autres pièges à ligands, il n'y a pas de fragments de multimérisation. Les lieux renferment des séquences naturelles primaires qui devraient réduire la probabilité de réactions indésirables immunogènes. Finalement, la technologie consiste en une protéine à chaîne unique qui peut être plus facilement conçue et clonée qu'un anticorps monoclonal, ce qui réduit les délais et les coûts de développement.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Récepteurs solubles multivalents à chaîne unique comme pièges/neutralisateurs de ligands stabilisés multimérisés par des liaisons covalentes, et leur utilisation pour le diagnostic et le traitement (n° CNRC 11817).